Aus dem pathologischen Institut (Prosektor Dr. Oskar Meyer) und der inneren Abteilung (Direktor Prof. Dr. Neisser) des städtischen Krankenhauses in Stettin

Beitrag zur Frage des sogenannten Bronzediabetes

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Herbert Hartwich
aus Bremen

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der Promotion: 23. Juni 1919

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 29

257

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. His

Referent: Prof. Dr. His

Beitrag zur Frage des sogenannten Bronzediabetes

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546509_0066

Trotz eifrigster Forschung ist es bis heute nicht gelungen, Klarheit darüber zu gewinnen, ob die drei Teilerscheinungen, aus denen sich das Krankheitsbild des Bronzediabetes zusammensetzt, wirklich ursächlich miteinander zu tun haben. Von Bronzediabetes wird gesprochen, wenn Lebercirrhose, Diabetes und Braunfärbung der Haut miteinander vergesellschaftet sind. Doch betonen schon Dutournier, Acard und Janselme, daß der Diabetes ein inkonstantes Symptom sei, welches erst ausbräche, wenn zur Lebercirrhose sich Pankreascirrhose hinzugeselle. Außerdem weist auch noch Rößle darauf hin, daß der Zucker aus dem Harn, falls er schon da war, kurz vor dem Tode wieder verschwindet.

Der Diabetes, aus dem der Name des Krankheitsbildes hergeleitet worden war, verliert dadurch von der ihm ursprünglich zuerkannten Bedeutung und sinkt zu einem mehr sekundären und unzuverlässigen Symptom herab. Was dagegen allen in der Literatur als „Bronzediabetes" aufgeführten Fällen gemeinsam ist, das ist eine ausgedehnte Pigmentbeladung fast aller Organe und eine hypertrophische Lebercirrhose. Pigmentbeladensein der Organe kommt bei verschiedenartigen Krankheiten vor, insonderheit, wie Hintze betont, bei allen mit Kachexie und Blutzerfall verbundenen Affektionen. Als Beispiele führt Hintze Krebs, Tuberkulose, Empyem, Diabetes und Alkoholabusus an. Von Recklinghausen hat für diesen Zustand der Pigmentierung den Namen „Hämochromatose" geprägt, und dieser Name hat sich seitdem ein-

gebürgert. Hämochromatose ist so recht eigentlich das Stichwort geworden, auch für die Fälle von Bronzediabetes. Nach ihr hat man eifrig geforscht; ihr hat man zuletzt alle Schuld an den Organveränderungen gegeben. Sie gilt als die Ursache für die Lebercirrhose sowohl, wie für die Pankreaserkrankung und den Diabetes; und auch die Hautfärbung soll in ihr ihre natürliche Ursache haben. (Mossé und Daunic zitiert nach Anschütz.)

Wer sich mit dem Thema „Bronzediabetes" beschäftigen will, muß sich daher über die Fragen Rechenschaft geben, ob zwischen den Erscheinungen der Lebercirrhose, des Diabetes und der Hämochromatose ein innerer Zusammenhang besteht; insbesondere ob die Hämochromatose die Ursache für Diabetes, Leberentartung und Braunfärbung der Haut ist, oder ob nicht diese drei Symptome Einzelerscheinungen für sich sind, die hier nur gelegentlich mit einander vergesellschaftet angetroffen werden. Ein kurzer Rückblick über die zur Klärung dieser Fragen geleistete Arbeit möge Gelegenheit zur Bildung eines eigenen Urteils geben.

Anschütz bringt in seiner großen Arbeit über Diabetes mit Bronzefärbung der Haut eine ausführliche Zusammenstellung der Ansichten aus der Literatur bis zum Jahre 1899. Deshalb möge es erlaubt sein, ihn hier zum Teil wörtlich anzuführen.

„Die Mehrzahl der Beobachtungen des Hämochromatosediabetes wurde in Frankreich gemacht und veröffentlicht. Die ersten tragen den Namen „La cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré, oder „la cachexie bronzée dans le diabète" oder „le diabète bronzé". Den ersten Fall dieses Krankheitsbildes veröffentlichte angeblich Troisier 1871. Quincke (1877) legte bei der Veröffentlichung eines Falles weniger Wert auf die klinischen Erscheinungen und den Diabetes, als auf die Verbreitung des Blutpigmentes. Die Aufstellung des neuen Krankheitsbildes ver-

danken wir Hanot und Chauffard (1882). Es bestand bei vielen Fällen zusammen mit der Pigmentablagerung in inneren Organen eine auffallende Hautfärbung. Der Ursprung dieser Verfärbung ist zuerst von Mossé und Daunic in hämatogener Pigmentierung gefunden worden, eine Tatsache, von der auch wir (Anschütz) uns an unseren Präparaten überzeugen konnten. Somit ist die Bronzefärbung der Haut nur als eine Teilerscheinung anzusehen und ist nichts anderes, als die Hämochromatose der Haut". Und im Absatz 6 seiner Arbeit läßt er alle Autoren zur Theorie des Bronzediabetes sprechen und schreibt: „Daß die allgemeine Hämochromatose die Folge einer Blutdissolution ist, scheint jetzt allgemein anerkannt. Hanot's Ansicht (1882) war es, daß die Leber alles Pigment bilde. Sie ist durch Letulle's (1884) Untersuchungen als widerlegt anzusehen. Alle späteren Autoren haben sich im wesentlichen seinen Ansichten angeschlossen. Seine Beschreibung von der Pigmentierung der Herzmuskelzellen kann geradezu als klassisch gelten. Um so mehr gehen die Anschauungen über das Verhältnis zwischen Diabetes, der Bluterkrankung und der Lebercirrhose auseinander. Uns scheint es im wesentlichen auf die Frage anzukommen: ist der Diabetes als die Ursache oder als die Folge der Bluterkrankung anzusehen.

Hanot sagt dazu: Unter dem Einfluß der Glycosuri und der verhinderten Zirkulation infolge der diabetischen Endarteriitis produzieren die Leberzellen durch den Reiz mehr Farbstoff und werden der Sitz einer Pigmentanhäufung. Die pigmentierte Cirrhose ist eine Folge des Diabetes.

Letulle (1884) nimmt an, daß der Diabetes auf dem Wege der Blutalteration die pigmentäre Cirrhose verursacht. Er unterscheidet verschiedene Arten von pigmentären Cirrhosen (z. B. bei Malaria, bei Tuberkulose, bei Carcinom, bei Alkoholismus usw.). Die Bindegewebswucherungen entstehen infolge der Pigmentablagerungen.

Brault und Galliard (1888) schrieben die Ursache des Blutzerfalles dem Diabetes, der Lebercirrhose aber, welche nach ihrer Ansicht schon vorher besteht, die Hauptrolle bei der Pigmentverteilung zu.

Sehr bestimmt und klar spricht sich Gonzalez (1892) über die

Entstehung der Organveränderungen, insbesondere der Bindegewebswucherungen aus. Das Pigment wird in den Drüsenzellen angehäuft und durch das Lymphgefäßsystem entfernt. Durch die Reizung der Gefäßwände entsteht schließlich die Vermehrung des interstitiellen Gewebes. Die diabetische Kachexie ist die Ursache des Blutzerfalles, die Cirrhose also sekundär.

Von dieser Zeit ab scheint mir aber allmählich eine Aenderung in der Anschauung hervorzutreten. Während in den obengenannten früheren Ansichten die Pankreasveränderungen gar nicht weiter gewürdigt wurden, beginnt man jetzt, zuerst nur unsicher, später immer bestimmter seine wesentliche Beteiligung an dem Krankheitsbilde des Bronzediabetes auszusprechen.

Buss (1894) vermochte weder über den Zusammenhang zwischen der Pankreas- und Bluterkrankung, noch über das sekundäre Einsetzen des Diabetes eine Entscheidung zu treffen. Die ausgedehnte Hämochromatose und die schwere Pankreasaffektion steigerten nach seiner Ansicht den Diabetes zu rapidem Verlauf. Die Hämochromatose ist prädisponierend für den Diabetes.

Mossé und Daunic (1895) möchten den Diabetes auf die schwere Veränderung des zuckerbildenden Apparates (Leber und Pankreas), noch lieber aber den rapiden Verlauf des Diabetes auf eine nervöse Störung beziehen. Die Cirrhosen halten sie für sekundär; vielleicht werden sie durch den Alkoholabusus noch vermehrt.

Marie (1898) kommt zu dem Schluß, daß jedenfalls ein „vulgärer" Diabetes, im Verlauf dessen ein Blutzerfall die Pigmentierungen und Organveränderungen hervorruft, bei dem diabète bronzé nicht vorliegt. Er hält den letzteren für eine eigenartige Erkrankung mit charakteristischem, pathologisch-anatomischem Befunde. Am ehesten ist er geneigt, den Bronzediabetes für einen pankreatischen zu halten. Den Verlauf der Hämochromatose denkt er sich, wie ihn Gonzalez geschildert hat.

Dutournier, Acard und Janselme sprechen am energischsten die Pankreasveränderungen, welche Folgen einer Pigmentablagerung sind, als Ursache des Diabetes an, welcher im Krankheits-

bilde der Hämochromatose ein „phénomène accessoire et inconstant“ ist und erst ausbricht, wenn sich zur Lebercirrhose die des Pankreas hinzugesellt.

Wille veröffentlichte seinen Fall als Pankreasdiabetes und ist auch geneigt, als das primäre die allgemeine Hämochromatose anzusehen.

Naunyn und Jacksch halten den Bronzediabetes für einen Leberdiabetes. Ueber die Ursachen der Blutdissolution ist in den Fällen, bei welchen der Diabetes für ein Symptom gehalten wird, nichts bekannt. Alkoholismus wird angeschuldigt die Blutalteration hervorzurufen.“

Anschütz (1899) selber endlich sagt über seinen Fall: „Für den diabetes mellitus ist in unserem Falle die schwere Erkrankung des Pankreas verantwortlich zu machen. Wir dürfen also einen sekundären Diabetes annehmen. Für die Ursache der schweren Organveränderungen halten wir die Pigmentablagerungen, welche einer Hämatolyse ihre Entstehung danken. Die Ursache der letzteren ist unbekannt. Die allgemeine Hämochromatose wird nicht bloß durch eine Erkrankung des Blutes, sondern auch durch eine Erkrankung der Zellen der meisten Organe verursacht. Die Zellen können unter unbekannten Einflüssen ungeheure Mengen von Blutkörperzerfallprodukten aufnehmen und festhalten, bis sie schließlich einer langsamen Degeneration verfallen. In denjenigen Organen, in welchen die Degenerationen am ausgedehntesten auftreten, kommt es zu einer Art reaktiver Entzündung. So entstehen die Zelldegenerationen und Bindegewebswucherungen der drüsigen Organe.“

Als nächster nach Anschütz beschäftigt sich Preiswerk (1905) mit zwei Fällen von Bronzediabetes. Ihn interessiert, wie schon der Titel seiner Arbeit sagt, im wesentlichen die Hämochromatose und die Frage nach der Art der abgelagerten Pigmente. Er stützt sich auf v. Recklinghausen, Tillmanns, Hindelang und Hintze und unterscheidet die beiden

Pigmentarten Hämosiderin und Hämofuscin, welche, wie er mit Schmidt annimmt, ineinander überzugehen imstande sind und nur verschiedene Entwicklungsstufen ein und desselben Pigmentes darstellen.

Von da an tritt überhaupt die Frage nach der Herkunft des Diabetes zurück. Allgemein dringt die Auffassung durch, daß der Diabetes aus den Veränderungen am Pankreas sich hinreichend erkläre. Um so eifriger wird aber seitdem um die Pigmente, um ihre Natur, ihre Herkunft und ihre Verteilung gestritten. Seitdem v. Recklinghausen (1889) den Begriff der allgemeinen Hämochromatose geprägt hatte, hat es natürlich nicht an Forschern gefehlt, die sich auch schließlich mit den Pigmenten befaßten und sich dabei nicht an das Krankheitsbild des Bronzediabetes allein hielten. Forscher wie Quincke, Tillmanns, Hindelang und Hintze haben durch ihre Arbeiten festgestellt, daß Hämochromatose außer bei Bronzediabetes noch bei vielen mit Kachexie verbundenen Krankheiten vorkommt. Es werden da Malaria, Tuberkulose, perniciöse Anaemie, maligne Tumoren, Lebercirrhose genannt. Sodann kommt es noch zu Pigmentansammlung in den Organen, wenn Blut sich irgendwo im Körper außerhalb der Gefäße ansammelt (z. B. bei Traumen, morbus makulosus Werlhofii, hämorrhagische Peritonitis, Perikarditis und Pleuritis). Alle diese Krankheiten geben reichlich Gelegenheit, sich über die aus dem Blut entstehenden Pigmente Aufschluß zu verschaffen; und so sind denn auch sie neben dem Bronzediabetes zum Studium herangezogen worden.

Rößle (1907) kommt an Hand eines von ihm für Bronzediabetes angesprochenen Falles zu dem Resultat, daß die Hämochromatose eingeleitet werde durch infektiös-toxische Erkrankung der Kapillaren, die zum Untergang der Kapillaren und zur Aufnahme roter Blutkörperchen durch Parenchymzellen führte. Dabei würde der Blutfarb-

stoff aus den roten Blutkörperchen ausgelaugt und zu Pigment verarbeitet. Rößle unterscheidet drei Sorten von Pigmenten: 1. Hämosiderin (vorwiegend in Leber, Pankreas, Speicheldrüsen und Magen). 2. Hämofuscin (in glatten Muskelzellen von Magen, Darm und Gefäßen), und 3. Herzpigment.

Den Bronzediabetes hält er für den höchsten Intensitätsgrad desselben wohl charakterisierbaren pathologischen Prozesses, nämlich der Hämochromatose mit Phagocytose und nachfolgender Siderose, die dann ihrerseits den Untergang der spezifischen Gewebe (insbesondere Drüsenparenchym) veranlaßt. Rößle legt den Hauptwert auf die initiale Kapillarschädigung.

Am eingehendsten hat sich Hueck (1912) mit der Natur der Pigmente befaßt. Er unterscheidet vier Pigmentarten: Hämosiderin, Hämatoidin, fetthaltiges Abnutzungspigment und Melanin; daneben als selbständiges Pigment noch das Malaria-Pigment. Ueber ihre Herkunft läßt er sich wie folgt aus: „Gehen aus dem Blutfarbstoff außer dem Hämosiderin und Hämatoidin noch andere Pigmente hervor? Wir müssen diese Frage bejahen, aber mit der großen Einschränkung, daß diese Pigmente praktisch nur in ganz vereinzelten Fällen vorkommen. Das meiste von dem, was man bisher als eisenfreies Pigment aus dem Blutfarbstoff und dem Hämosiderin abgeleitet hat, kann diese Stellung nicht beanspruchen. Es läßt sich mit unseren heutigen mikrochemischen Mitteln nicht vom Lipofuscin unterscheiden und muß daher zu dieser Pigmentgruppe gerechnet werden. Aus dem eigentlichen Farbstoffkern des Hämoglobins, dem sogenannten Hämochrom, lassen sich durch unsere heutigen Mittel in der Regel nur Hämosiderin und Hämatoidin ableiten". Ueber das Lipofuscin und Melanin sagt er, daß sie die Zersetzungsprodukte zweier an und für sich verschiedener Körper seien — nämlich des Fettes und

des Eiweißes —, die aber in der Zelle gemeinsam vorkämen und normaler Weise histologisch nicht trennbar seien. Würden sie gespalten, so könne sich die lipoide Komponente färberisch darstellen lassen — aus ihr gehe das Lipofuscin hervor; während aus der eiweishaltigen Komponente das Melanin entstünde. Ueber die Verteilung der Pigmente im Körper spricht er sich wie folgt aus: (Abs. 4 der Arbeit.)

„Hämosiderin kommt vor: überall da wo Blutungen auftreten können, doch beladen sich niemals damit Lymphocyten und glatte Muskelzellen. In quergestreiften Muskeln findet es sich zuweilen; im Herzmuskel bei perniciöser Anaemie und Bronzediabetes. Außerdem findet es sich normaler Weise in Milz, Knochenmark und Leber. Bei Krankheiten mit Blutzersetzung findet es sich in allen Geweben. Außerdem kommt es vergesellschaftet vor, d. h. gebunden an Eiweiß- und Fettsubstanzen, wo es dann so scheint, als läge ein neues Pigment vor.

Hämatoidin kommt vor: überall in der Nähe von Blutextravasaten, in Thromben, im Corpus luteum und bei allgemeinem Ikterus.

Fetthaltiges Abnutzungspigment, Lipofuscin ist das verbreitetste im menschlichen Körper und kommt vor in den Epithelien der Leber, Niere (Schleifenschenkel), Nebenniere (Zona retikularis), Samenbläschen, Nebenhoden, Hoden (hier auch in den Zwischenzellen), Herzmuskel, Ganglienzellen, Schilddrüse, Hypophyse, Epithelkörperchen, lymphatischem Gewebe, Knorpel.

Echtes Melanin kommt vor: in Epidermis und Cutis, Retina und Chorioidea, weichen Hirnhäuten in Spindel- und sternförmigen Zellen, besonders über der medulla oblongata und in Ganglienzellen.

Als neueste Arbeit endlich kommt die von Rindfleisch (1918) noch hinzu. Rindfleisch schließt sich der Ansicht Rößles an, daß nicht die einsetzende

Hämolyse allein die sämtlichen zum Krankheitsbilde des Bronzediabetes gehörenden Erscheinungen verursacht, sondern daß toxische Gewebsschädigung mit im Spiele sein muß. Sodann weist er darauf hin, daß die Pigmentverteilung bei sonstigen mit Organpigmentierung einhergehenden Krankheiten eine ganz andere sei, als beim Bronzediabetes. Bei perniciöser Anaemie, sowie bei experimentellen Anaemien und Zinnoberinjektionen in die Blutbahn finde sich das Pigment in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphdrüsen, nie in der Haut und sehr wenig im Pankreas. Demgegenüber werde beim Bronzediabetes neben den anderen Organen das Pankreas sogar bevorzugt vom Pigment, und ebenso sei die Haut mit betroffen.

Der vorstehende Literaturbericht beweist, daß die Pathogenese des sogen. Bronzediabetes, trotzdem sich eine große Zahl der namhaftesten Forscher damit befaßt haben, noch immer nicht geklärt ist. Es erscheint deshalb berechtigt, in folgendem über einen weiteren Fall zu berichten, der wenigstens in pathologisch-anatomischer Hinsicht genau untersucht ist, und bei dem insbesondere die modernen mikrochemischen Methoden zur Differenzierung der verschiedenen Pigmente, wie H u e c k sie übersichtlich in einer Tabelle geordnet hat, berücksichtigt sind. Dies erscheint um so mehr berechtigt, als das Resultat dieser Untersuchungen Veranlassung gibt, auf eine bisher wenig berücksichtigte, für die Klinik und Pathogenese des Bronzediabetes bedeutungsvolle Komplikation besonders hinzuweisen.

Fall des Krankenhauses.

Wesentliche Mitteilungen aus dem Krankenblatte, für dessen freundliche Ueberlassung ich dem Herrn Dr. Schlesinger, Oberarzt der inneren Abteilung, zu besonderem Danke verpflichtet bin.

Die Vorgeschichte enthält keine Angaben, die sich für das Krankheitsbild des Bronzediabetes wesentlich verwerten ließen.

Adolf B., Kanonier, Fußart. 15, ist am 6. 12. 18 aufgenommen. Eltern an unbekannter Ursache gestorben. B. selbst will vor der Militärzeit immer gesund gewesen sein. Am 26. 11. 15 wurde er eingezogen und kam Oktober 1916 ins Feld. Im Januar 1918 wegen Lungenentzündung Aufnahme ins Kriegslazarett Gent und am 10. 3. 18 Ueberführung ins Reservelazarett Kösen. Am 20. 3. 18 z. g. v. H. zum Ersatztruppenteil entlassen. Am 24. 10. 18 Krankmeldung wegen Husten, Mattigkeit, Brust- und Rückenschmerzen und am 25. 10. 18 Aufnahme im Reservelazarett 3 Stettin; von dort Verlegung ins städtische Krankenhaus (Militärstation) am 6. 12. 18.

Befund bei der Aufnahme:

41 Jahre alter leicht ikterisch aussehender Mann, der 1,66 m groß und 47,4 Kg. schwer ist. Blutfarbstoffgehalt des Blutes 65:80 (gemessen nach Sahli); in der Wangenschleimhaut finden sich Pigmentflecken, sonst zeigen die Schleimhäute keine Besonderheiten.

Die Halsorgane sind nicht krankhaft verändert.

Ueber der linken Lunge findet sich hinten Schallverkürzung, daselbst auch rauhes Atmen.

Das Herz bietet keinen abnormen Befund.

Das Abdomen ist in der Unterbauchgegend aufgetrieben. Ascites ist nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Die Leber steht in Nabelhöhe, sie ist glatt, ihr unterer Rand stumpf; die Milz ist nicht nachweisbar vergrößert. Gliedmaßen und Nervengebiet zeigen keine Besonderheiten.

Puls: 86 Schläge in der Minute; Temperatur: 36 Grad, Blutdruck: 120 mm R.-R.

Im Urin kein Eiweiß, auch keine Formelemente. Dagegen Zucker. Tagesmenge des Urins: 2100 gr, spezifisches Gewicht: 1033. Azeton und Azetessigsäure sind nicht darin enthalten.

Krankheitsbezeichnung: Bronzediabetes, diabetes mellitus.

Im Verlauf der Beobachtung hat B. zunächst drei Tage lang gemischte Kost erhalten. Dabei schwankte der Zuckergehalt im Urin zwischen 6—8,4 Prozent. Die tägliche Urinmenge bewegte sich zwischen 2000—6300 ccm und das spezifische Gewicht zwischen 1023 bis 1030.

Vom 10. 12. ab Zuckerdiät. Dabei besserte sich der Allgemeinzustand nicht, sondern B. verfiel in leichte Benommenheit. Azeton und Azetessigsäure traten auch jetzt im Urin nicht auf.

Am 15. 12. wurde das Blut chemisch untersucht, und dabei der Blutzuckergehalt erhöht gefunden. Am 28. 12. ergab Zählung der Blutkörperchen 2,7 Millionen rote und 3400 weiße Blutkörperchen. Blutgerinnung (8'. Schlesinger) war normal.

Vom 25. 12. ab lag B. in benommenem Zustand da. Der Zuckergehalt im Urin hielt sich während der Zuckerdiät weiter zwischen 1—5 Prozent.

Am 30. 12. trat 3 Uhr nachmittags unter zunehmender Herzschwäche der Tod ein.

Die Diagnose Bronzediabetes ist auf Grund der Trias: Hautverfärbung, Leberschwellung und Zuckergehalt des Urins gestellt worden. Die Vorgeschichte deutet in keiner Weise auf das Vorhandensein einer so ernsten Erkrankung hin. Die Klagen sind ganz unbestimmt, das wesentlichste scheint das allgemeine Krankheitsgefühl zu sein. Angaben über Potatorium sind nicht erhoben worden. Inwieweit die in der Vorgeschichte angeführte Lungenentzündung für die jetzige Krankheit als Ursache in Betracht kommt, läßt sich schwer entscheiden; doch muß daran gedacht werden, daß Rößle in seiner Arbeit über Phagozythose von Blutkörperchen als vermeintliche Ursache hierfür Diplokoccensepsis fand. Es wäre also immerhin möglich, daß durch die Lungenentzündung ein dem Fall Rößles ähnlicher Vorgang der Hämolyse eingeleitet worden wäre, der dann

schließlich im Laufe von 11 Monaten zu dem jetzt zur Wiederaufnahme in Krankenhausbehandlung zwingenden Leberleiden und zum Diabetes geführt hätte. Wann die Hautverfärbung sich entwickelt hat und ob von vornherein anzunehmen ist, daß auch sie auf einen Vorgang allgemeiner Hämochromatose zu beziehen ist, läßt sich nicht sicher sagen. Gallenfarbstoff ist im Urin nicht gefunden worden; ebensowenig aber auch Hämoglobin oder Blutkörperchenschatten. Dagegen hat die Blutuntersuchung einen Befund ergeben, welcher auf Untergang roter und relative Vermehrung der weißen Blutkörperchen deutet. Daraus ließe sich das Vorhandensein allgemeiner Hämochromatose mutmaßen.

Leider ist eine nähere klinische Untersuchung der Funktionen des Pankreas und der Nebennieren nicht möglich, so daß die Klinik des Falles zu den Fragen nach dem Zusammenhang zwischen Hämochromatose, Diabetes und Hautfärbung kein Material liefern kann.

Sektionsbefund:

(Sekt. Nr. . . ., Sekant Frl. Dr. Wolf.)

Anatomische Diagnose: Lebercirrhose, Ikterus, Bronzefärbung der Haut und Mundschleimhaut, schiefriger Katarrh des Magens und Darms, braune Induration des Pankreas, Hyperplasie und braune Pigmentierung der Lymphdrüsen in der Umgebung des Pankreas und vor der Wirbelsäule. Hypoplasie des Nebennierenmarks. Hyperämie und Oedem des Gehirns.

Hauptleiden: Bronzediabetes.

Todesursache: Herzinsufficienz.

160 cm lange männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand, Hautfarbe gelblich-braun; graziler Knochenbau, Fettpolster fehlt; Muskulatur dürftig. Die Skleren sind deutlich geblich gefärbt.

Bauchhöhle: Serosa der Darmschlingen spiegelnd; im großen Netz sulziges Oedem. Die Bauchhöhle enthält 1500 ccm klarer, gelblicher Flüssigkeit.

Zwerchfellstand links unterer Rand der 4., rechts oberer Rand der 4. Rippe.

Der linke Leberlappen ragt drei Querfinger unter dem Rippenbogen hervor.

Die linke Pleurahöhle enthält 350 ccm, die rechte 450 ccm klarer, gelblich-brauner Flüssigkeit.

Thymus: 6 gr Drüsengewebe makroskopisch nicht erkennbar; auf dem Thymuskörper sieht man vereinzelte linsengroße Lymphdrüsen von grauschiefrigem Durchschnitt.

Herzbeutel: Innenfläche spiegelnd; enthält etwa 10 ccm klarer, baerbrauner Flüssigkeit.

Herz: 250 gr entsprechend groß. Das subepikardiale Fett ist klarer, bierbrauner Flüssigkeit.
apparat intakt. Endokard ist gelb ikterisch verfärbt. Foramen ovale offen. Herzmuskel ausgesprochen braun. Kranzarterien zartwandig; intima zeigt kleine gelbe Flecken. Dicke der Wand des linken Ventrikels: 1,5 cm, des rechten: 0,5 cm, Pulmonalliswurzel 7, Aortenwurzel 6,5 mm.

Linke Lunge: 500 gr. Pleura zeigt Reste von Verwachsungen. Schnittfläche des Oberlappens rot, gut lufthaltig. Aus dem Bronchus quillt gelblicher Schaum. Schnittfläche des Unterlappens dunkelrot, reichlich Blut- und safthaltig, von vermindertem Luftgehalt. Bronchialschleimhaut dunkelrot injiziert. Pulmonalis frei. Intima gelblich, o. B., Hilusdrüsen linsengroß, grauschiefrig.

Rechte Lunge: 560 gr. Pleura spiegelnd. Schnittfläche des Ober- und Mittellappens grau-rosa, lufthaltig; des Unterlappens dunkelrot, sonst gleicht sie der des Oberlappens. Bronchialschleimhaut und Hilusdrüsen o. B.

Milz: 200 gr 15,5:7:2,5 cm, Kapsel blau-grau, spiegelnd. Schnittfläche braunrot, Zeichnung deutlich, Konsistenz mäßig fest.

Leber: 1740 gr. 28:15:7. Kapsel verdickt, grau. Oberfläche

feinhöckrig, dunkelbraun ikterisch verfärbt. Schnittfläche zeigt sehr deutlich netzförmige Zeichnung mit gelben Strängen, dazwischen dunkelbraune Felder, die leicht vorquellen. Konsistenz sehr derb. Gallenblase enthält 15 ccm trüber, fadenziehender Galle. Schleimhaut grünlich, gefältet. Gallenwege durchgängig. Pfortader und Leberarterien frei, ihre Intima spiegelnd. Lymphdrüsen an der Leberpforte bohnengroß, von bräunlicher Farbe.

Magen: enthält graubräunliche Flüssigkeit. Schleimhaut schiefrig und graurot gestreift. Geschwüre sind nicht vorhanden. Im Fundus hirsekorngroße, schwärzliche Flecke, dazwischen punktförmige Hämorrhagien. Duodenumschleimhaut schiefrig schwarzgrünlich verfärbt.

Pankreas: 120 gr. 14 cm lang, von brauner Farbe und derber Konsistenz. Körnung nicht deutlich. Duktus Pankreatikus ist durchgängig. Lymphdrüsen in der Umgebung des Pankreas und vor der Aorta sind kirsch- und pflaumengroß geschwollen, braun-gelblich auf dem Durchschnitt.

Nebenniere: rechte 7 g; linke 4 g; Rinde schmal. Außenschicht kaum gelblich, Zwischenschicht bräunlich, breit. Marksubstanz auf Längsschnitten nicht erkennbar.

Linke Niere: 200 gr. Fibröse Kapsel, leicht löslich, Oberfläche glatt, braunrot. Rinde von gleicher Farbe, 6 mm breit, deutlich von den Pyramiden abgesetzt. Nierenbecken glatt und glänzend.

Rechte Niere: 200 gr. zeigt eine breitere Rinde, zirka 7 mm. trübe, sonst gleicht die rechte Niere der linken.

Beckenorgane: Hoden beiderseits 8 gr von glatter Oberfläche. Schnittfläche blaß-braun. Rektum: Schleimhaut ödematös geschwollen, grau-schiefrig.

Blase: Prall gefüllt mit klarem bierbraunem Urin. Schleimhaut graugelblich, ikterisch verfärbt. Prostata nicht vergrößert, auf dem Durchschnitt blaßbraun. Samenblasen enthalten bräunliche Flüssigkeit, Wandungen zart.

Darm: Schleimhaut schiefrig, im unteren Dickdarm halblinsengroße Blutungen. Peyer'sche Plaques sind im unteren Ileum scharf

gezeichnet, ebenfalls schiefrig. Mesenteriale Lymphdrüsen bohnengroß, von bräunlicher Farbe. Appendix 11 cm lang, leer, Schleimhaut grau. Im Dickdarm ein zirka 4 m langer Bandwurm (taenia saginata).

Hals- und Rachenorgane: Follikel am Zungengrund stark ausgebildet. Gaumenmandeln wenig hervortretend, grau-bräunlich. Schleimhäute, gelblich, ikterisch. Trachealschleimhaut rosa injiciert. Schilddrüsenlappen $4 \times \frac{1}{2}$ cm, gelblich bis blaßbraun. Absteigende Brustaorta 7,5 cm, Bauchaorta oberhalb der Nierengefäße 4,3 cm, unterhalb 4 cm Umfang. Lymphdrüsen an der Bifurkation linsengroß, von graubräunlicher Farbe, Mundschleimhaut zeigt hirsekorngroße, braune Flecke.

Kopf: Schädeldach symmetrisch, 4—6 mm dick, durchscheinend. Diploë kaum vorhanden. Dura gelblich verfärbt, läßt sich leicht in Falten heben, Sinus sagittalis leer. Innenfläche der Dura trocken. Gefäße der weichen Hirnhäute stark gefüllt. Weiche Hirnhäute zart und durchscheinend. In den Sinus der Basis flüssiges Blut. Ventrikel enthalten etwas vermehrten, klaren Liquor von leicht gelblich-bräunlicher Farbe. Ependym glatt und glänzend. Ventrikel etwas erweitert. Im Mark finden sich zahlreiche Blutpunkte. Hirnmasse von mäßiger Festigkeit und feuchtem Glanz. An Rinde, Mark, Hirnstamm, Kleinhirn keine herdförmigen pathologischen Veränderungen. Nebenhöhlen der Nase und Paukenhöhlen frei.

Hypophyse von brauner Farbe. Knochenmark sulzig, gelb mit Stich ins bräunliche.

Kurze Zusammenfassung des Sektionsbefundes.

Außer den Resten eines älteren Prozesses an der linken Lunge bietet der makroskopische Befund alle Zeichen allgemeiner Hämochromatose: mittelgroße, braun-rote Milz, große cirrhotische Leber von dunkelbrauner Farbe, induriertes, braunes Pankreas, vergrößerte, braunverfärbte Lymphknoten vor der Aorta, teils braune, teils ikterische

Färbung der Beckenorgane, braunes atrophisches Herz, Pigmentflecke in der Mundschleimhaut und braune Haut.

Die schiefrige Verfärbung der Schleimhaut von Magen, Darm und Rektum, zusammen mit den punktförmigen Blutungen in der Magenschleimhaut und Dickdarmschleimhaut ließe sich ebenfalls für die Diagnose „allgemeine Hämochromatose" verwenden. Die Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraraum, Herzbeutel und Abdomen erklären sich wohl teils aus der Herzschwäche und teils aus der Erschwerung der Zirkulation durch die Lebercirrhose. Auf den Befund an den Nebennieren soll an späterer Stelle noch näher eingegangen werden. Betont sei hier nur, daß bereits durch die makroskopische Besichtigung eine mangelhafte Ausbildung der Marksubstanz sehr wahrscheinlich gemacht worden war. Auch die Farbe der Rinde ist nicht die der Norm, indem die Außenschicht blaß erscheint, statt wie sonst heilgelb. Die Rinde in ihrer Gesamtheit ist schmal.

Mikroskopischer Befund:

Bezüglich der Technik seien folgende Bemerkungen vorangeschickt: Zur Feststellung der Natur der Pigmente sind wir nach den Angaben von Hueck (Tabelle S der mehrfach zitierten Arbeit) verfahren.

Zunächst wurden ungefärbte Gefrierschnitte besichtigt. Danach wurden Uebersichtspräparate hergestellt mit Hämalaun-Eosin und Hämalaun allein. Dies erwies sich als notwendig, weil bei Eosinfärbung gewisse Pigmente der Beobachtung entgingen. (z. B. im Darm, wo erst im Sudanpräparat das Pigment mit Sicherheit nachgewiesen und dann auch bei Hämalaunfärbung gefunden wurde.)

Bei der Behandlung mit Säure — wir benutzten konzentrierte Schwefelsäure, welche durch Filterstreifen unter dem Mikroskop unter das Deckgläschen gezogen wurde, so daß der Ablauf der Reaktion vom ersten Augenblicke an mit dem Auge verfolgt werden konnte — machten wir die Erfahrung, daß die Präparate alle sehr

heftig schrumpften und dadurch sehr an Uebersichtlichkeit litten. Dadurch könnte leicht ungelöst gebliebenes Pigment der Beoachtung entgangen sein. Dieser Fehler wird aber gut gemacht, durch Anstellen der weiteren Reaktionen, insonderheit der Färbungen auf fetthaltige Pigmente. Uns kam es ja auch im wesentlichen nur darauf an, zu wissen, ob wir es mit hämoglobinogenem oder autochtonem Pigment zu tun hatten; und dafür reichte die Schwefelsäureprobe aus, wenn daneben noch die Fettproben angestellt wurden. Gmelinsche Farbenreaktion haben wir nicht gesehen, so daß die Anwesenheit von Hämatoidin ausgeschlossen werden kann.

Außer den oben erwähnten Uebersichtsbildern und den in der Tabelle von Hueck geforderten mikro-chemischen Reaktionen sind dann noch von Milz, Leber, Pankreas und Nebennieren Giemsa-Präparate angefertigt worden, um nach dem Vorbilde von Rössle auf Phagozytose roter Blutkörperchen zu fahnden. Diese Färbung ergab zugleich sehr hübsche und kontrastreiche Uebersichtsbilder.

Ueber die Nebennieren sei noch bemerkt, daß Serienschnitte aus 10 verschiedenen Stellen beider Nebennieren gemacht und mit Hämalaun, Hämalaun-Eosin und Sudanfärbung behandelt wurden. Dies erschien nötig, um ein einigermaßen klares Bild über das Verhalten von Mark und Rinde zu gewinnen.

Soviel über die Technik! Jetzt möge das mikroskopische Protokoll folgen:

Milz: Kapsel und bindegewebiges Gerüst sind verdickt. Die Pulpa ist mächtig entwickelt; die Malpighischen Körperchen sind klein. In den Maschen der Pulpa liegen massenhaft, zum großen Teil zusammengeballte und in ihrer Form beeinträchtigte Erytrocyten, daneben auch unveränderte Blutkörperchen. Im Parenchym findet man vielfach große Pulpazellen, die sich mit großen Schollen beladen haben. Das Bild macht den Eindruck, als handle es sich dabei um in Zerfall begriffene, von den Pulpazellen aufgenommene Erytrocyten. Die Giemsafärbung bestätigt diese Vermutung. Man sieht deutlich, daß an verschiedenen Stellen die großen Schollen, die die Größe eines Erytrocyten haben, sich braun tingiert haben. Sie sind dunkler gefärbt als

die Erytrocyten in der Blutbahn, unterscheiden sich aber deutlich von dem sonst grün erscheinenden Pigment. Neben diesen großen Schollen, die also als in Zerfall begriffene Erytrocyten anzusehen sind, enthalten die Zellen regelmäßig auch noch teils grobes, teils feinkörniges Pigment. Andere Pulpazellen sind nur mit diesem feineren Pigment angefüllt. Aber nicht ausschließlich intracellulär, auch extracellulär wird das Pigment frei in den Maschen des Gewebes gefunden. Doch ist hervorzuheben, daß weitaus der größte Teil deutlich innerhalb von Zellen lagert. Die Malpighischen Körperchen sind nicht pigmentiert.

Das Pigment erweist sich bei Anstellung der Proben nach Hueck alles als Hämosiderin. Angefangen bei den großen Schollen und aufgehört bei den feinen und feinsten Körnchen gibt alles Eisenreaktion (Turnbullblaureaktion), löst sich in der Säure und bleibt unbeeinflußt durch Alkali, Alkohol, Chloroform und Wasserstoffsuperoxyd, bleibt ungefärbt bei Anwendung der Fettfarben und wird schwarz nach der Methode von Smith-Dietrich.

Phagocytose roter Blutkörperchen in der Milz bedeutet an sich noch keinen pathologischen Befund. Gehen doch in der Milz normalerweise rote Blutkörperchen zugrunde und werden nach Lepehne zu Gallenfarbstoff schon in der Milz verarbeitet! Hier muß aber im Verlaufe der Krankheit der Untergang roter Blutkörperchen abnorm gesteigert gewesen sein, so daß nicht aller Blutfarbstoff zu Bilirubin hat umgebaut und an die Leber abgegeben werden können. Es ist vielmehr zur Entstehung echten Blutpigmentes, des Hämosiderins, gekommen, welches massenhaft in den Pulpazellen abgelagert worden ist. Dieser Befund deckt sich vollkommen mit dem, was auch von anderen bei allgemeiner Hämochromatose sowohl als auch bei Bronzediabetes — der ja stets mit Hämochromatose einhergeht — beschrieben worden ist.

Leber: Die Leber ist in ihrer Struktur schwer verändert. Breite Bindegewebsbündel durchziehen in allen Richtungen das Organ und dringen überall in die Drüsenläppchen ein, diese sprengend, so daß die radiäre Anordnung der Parenchymzellbalken um die Zentralvenen nirgend mehr zu ekennen ist. Zumeist sind die Zentralvenen überhaupt

nicht mehr im Innern der Acini zu finden; wo sie aber noch erhalten sind, liegen sie nahe dem Rande des Läppchens. Die breiten Bindegewebsbündel enthalten massenhaft Gebilde, welche wie gewucherte Gallengänge aussehen und sich dunkler färben, als das Parenchym sonst. Kleinzellige Infiltration des portalen Gewebes ist in sehr geringem Maße vorhanden. Schon makroskopisch springt das Bindegewebe sehr deutlich hervor dadurch, daß es über und über mit gelbbraunem Pigment beladen ist. Bei der Betrachtung im Mikroskop zeigt sich, daß dies Pigment teils schollig, teils körnig ist. Es liegt am reichlichsten, zum Teil in Klumpen geballt, in den Kreuzungsstellen der Bindegewebszüge sowohl extrazellulär als auch intrazellulär in Bindegewebszellen. Das in Zellen liegende Pigment ist aber feinkörniger als das andere. In das Bindegewebe eingesprengt liegen auch noch abgeplattete, reichlich mit Pigment beladene, isolierte Parenchymzellen. Die oben als „scheinbar gewucherte Gallengänge" beschriebenen Gebilde erweisen sich zum Teil ebenfalls pigmentiert und dürften demnach wohl atrophierte Gruppen alter Parenchymzellen sein; zum Teil sind sie aber auch frei von Einschlüssen und haben sich sehr lebhaft gefärbt. Diese letzteren Gruppen werden für neugebildete Gallengänge gehalten. Das Bindegewebe setzt sich bei allen Färbemethoden deutlich und scharf vom Parenchym ab. Besonders kontrastreiche und übersichtliche Bilder gibt die Giemsamethode; und deshalb soll sie zur Wiedergabe des Befundes dienen.

Aber nicht nur in dem gewucherten Bindegewebe lagert Pigment, sondern auch in den Parenchyminseln sind die meisten Zellen voll davon; doch muß betont werden, daß das in den Lebenzellen liegende Pigment viel feinkörniger ist, als das im Bindegewebe befindliche. Auch die Kupfferschen Sternzellen sind in gleicher Weise wie die Parenchymzellen mit Pigment erfüllt. Eine besondere Vermehrung oder stärkere Pigmentierung des retikolo-endothelialen Apparates im Sinne Lepehnes konnte nicht festgestellt werden.

In den Kapillaren liegen die roten Blutkörperchen vielfach zusammengeballt und sind dann nur schwer vom Pigment zu unterscheiden. Doch wird der Unterschied klarer im Giemsa-Präparat, wo

sich das Pigment als grüne Masse deutlich aus hell violettem Grunde heraushebt. Leider ist im Giemsa-Präparat der Gegensatz zwischen Zellprotoplasma und roten Blutkörperchen nicht groß, so daß mit Hilfe dieser Färbung Phagocytose nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Wohl aber ließ sich deutlich das Pigment von zusammengeballten Blutkörperchen trennen. Auch mit anderen Färbemethoden war es nicht möglich, sichere Phagocytose roter Blutkörperchen in Parenchymzellen oder Sternzellen nachzuweisen. Durch die mikro-chemische Untersuchung wurde gefunden, daß alles in der Leber abgelagerte Pigment Hämosiderin im Sinne der Tabelle von Hueck ist. Besondere Erwähnung verdient dabei noch, daß das im Bindegewebe befindliche Pigment bei Anwendung der Eisenreaktion sich stets schmutzig-grün färbte, während das in den Parenchymzellen lagernde schön blau wurde.

Der Hauptbefund in der Leber ist der einer ausgedehnten Cirrhose und zwar der hypertrophischen Form. Die Oberfläche des Organs war aber schon nicht mehr glatt, sondern feinhöckrig, so daß an die Möglichkeit gedacht werden muß, daß vielleicht schon ein Uebergang zur atrophischen Form vorgelegen haben möchte. Die Möglichkeit soll erwähnt werden, weil bisher in allen Fällen von Bronzediabetes immer betont worden ist, daß sie mit hypertrophischer Cirrhose der Leber einher gingen; und das ist ja auch in unserem Falle durchaus ebenso. Hier wäre dann nur ein Fingerzeig gegeben, daß auch der hypertrophischen Cirrhose Schrumpfungsenergie innewohnt, welche sie in die atrophische Form wohl schließlich auch noch umwandeln würde, machte nicht der Tod des Patienten dem Prozeß vorher ein Ende.

Nächst der ausgedehnten Bindegewebswucherung verdient die enorme Pigmentbeladung in der Leber Beachtung. Sie bietet gegenüber den in der Literatur beschriebenen Fällen von Hämochromatose und Bronzediabetes keine Abweichungen. Das einzige, worin der vorliegende Fall für sich dasteht, liegt darin, daß neben Hämosiderin kein

Hämofuscin gefunden worden ist. Das mag vielleicht zuerst auffallen, säßt sich aber leicht erklären. Forscher wie Hintze, Anschütz, Preiswerk, Rößle und neuerdings Rindfleisch haben die Eisenreaktion angestellt und dabei gefunden, daß sich nicht alles Pigment färbte. Das ungefärbt gebliebene sprachen sie dann als Hämofuscin an. Genau das gleiche Verhalten des Pigments sahen auch wir. Während ein Teil sich blau färbte, wurde ein großer Teil nur schmutzig-grün und ein Teil endlich sowohl im Bindegewebe als auch im Parenchym blieb ungefärbt. Und trotzdem muß es alles in gleicher Weise als Hämosiderin angesprochen werden; denn bei Behandlung mit konzentrierter Schwefelsäure löste es sich auf, freilich zum Teil erst nach starkem Erhitzen, nirgend trat Gmelinsche Farbenreaktion auf und nichts von allem Pigment färbte sich mit den Fettfarben. Das verschiedenartige Verhalten ein und desselben Bluteisens der Eisenreaktion gegenüber darf nicht so sehr Wunder nehmen. Betont doch schon Hueck, daß an verschiedenartige, vielleicht zum Teil kolloidale Bindung des Eisens gedacht werden muß, so daß das Reagens nicht in gleicher Weise an alles Eisen heran kann. Hueck hat auch gezeigt, daß kolloidales Eisen in das subkutane Gewebe des Kaninchenohres gebracht zunächst ein gröbes Pigment vortäuscht, welches die Eisenreaktion nicht gibt, und erst später tritt mit dem Feinerwerden des Pigmentes auch die Eisenreaktion auf.

Pankreas: Gleich wie in der Leber ist auch hier das Bindegewebe stark vermehrt und verbreitert. Zellinfiltrate als Spuren frischer Entzündung sind kaum vorhanden. Im übrigen aber ist das Bild das einer ausgesprochenen Pankreascirrhose, wie sie auch bei sonstigen Fällen von Bronzediabetes beschrieben worden ist. Doch ist die Zerstörung im Pankreas nicht so hochgradig, wie sie z. B. im Falle von Anschütz sich dargeboten hat. Insonderheit sind die Langerhans'schen Inseln weder an Zahl vermindert, noch sonstwie in ihrer Struktur verändert, höchstens sind sie ein weniges aufgelockert. Was nun die Hämosiderose betrifft, so ist auch hier das Pankreas reich-

lich mit feinkörnigem, braunem Pigment beladen. Und zwar liegt das meiste im Bindegewebe, weniger in den Drüsenzellen und nur ganz vereinzelt auch etwas in den Langerhans'schen Inseln. In den Bindegewebszügen sieht man, ähnlich dem Bilde in der Leber, Zellen, die besonders groß sind und scheinbar mehrere Kerne haben und so reichlich mit Pigment angefüllt sind, daß sich nicht erkennen läßt, ob es sich um mehrkernige Einzelindividuen handelt, oder ob hier nur mehrere Zellen in kleiner Gruppe eng aneinander lagern. Bei der Eisenreaktion färbt sich alles Pigment tief blau. Gleichzeitig wird dabei deutlich, daß das abgelagerte Hämosiderin größtenteils in Zellen liegt und nur in geringer Menge extrazellulär im Bindegewebe. Phagocytose ist nicht zu finden gewesen. Die Giemsa-Färbung wurde auch hier angewandt, ergab aber nicht so schöne und klare Bilder, wie in Milz und Leber, da das Drüsengewebe bei der vorangehenden Alkoholbehandlung sehr stark geschrumpft war. Phagocytose konnte natürlich dabei nicht gefunden werden, war doch schon das intrazelluläre Pigment kaum noch zu erkennen. Die mit Pigment beladenen Zellen sahen eben nur dunkelgrün aus, während die nicht pigmentierten sich mattblau mit dunkelblauem Kern gefärbt hatten.

Der Befund am Pankreas ist in einer Weise bedeutungsvoll. An sich deckt er sich mit dem, was auch sonst bei Bronzediabetes gefunden worden ist: Cirrhose und ausgedehnte Pigmentierung. Und zwar ist die Bindegewebswucherung am stärksten im mittleren Teil des Organs, weniger fortgeschritten im Kopf- und Schwanzteil. Was aber besonders zu beachten ist, ist der Umstand, daß die Langerhans'schen Inseln so wenig verändert sind. Sie scheinen zum Teil wohl etwas aufgelockert; hier und da findet sich auch spärliches Pigment in einigen ihrer Zellen. Sie sind aber sonst weder in ihrer Struktur verändert noch an Zahl deutlich vermindert.

Niere: Ueber den Nierenbefund braucht kaum ein Wort angeführt zu werden. Sie zeigten keinerlei Veränderungen ihrer Struktur und waren auch frei von jeglichem Pigment.

Nebennieren: Die Kapsel ist verdickt; ebenso die von der Kapsel ausgehenden, zwischen den Zellsträngen der zona-glomerulosa und faszikulata hinziehenden Bindegewebssepten. Die Rinde ist im ganzen schmal und ist mit reichlichem, bräunlichem Pigment beladen. Besonders stark ist die zona glomerulosa pigmentiert, die Fascikulata nur sehr spärlich und die Retikularis wieder stärker, doch nicht annähernd so reichlich wie die Glomerulosa. Die Marksubstanz war makroskopisch nicht erkennbar und fehlt auch mikroskopisch in den meisten Schnitten. Die beiden Nebennieren wurden deshalb in 10 Teile zerlegt und von jedem Teil Schnitte gemacht und mit Hämalaun, Hämalaun-Eosin und Sudanfärbung behandelt. Dabei wurde nur in einigen Schnitten eine schmale Zone von Mark gefunden. Auch das Mark erwies sich als pigmentiert. Während in der Rinde alles Pigment intrazellulär lagerte, wurde im Mark auch in dem vermehrten Bindegewebe welches gefunden. Frische entzündliche Vorgänge sind in dem ganzen Organe nicht nachzuweisen.

Bei Anstellung der Eisenreaktion färbt sich das Pigment in der zona glomerulosa zum großen Teil blau; daneben bleibt auch viel ungefärbtes Pigment. Sowohl einiges Pigment in der Glomerulosa als auch alles der Fascikulata und Retikularis bleibt ungefärbt. Im Mark ist ebenfalls etwas Eisenreaktion. Bei Sudanfärbung wird alles Pigment der ganzen Nebenniere rot. Nur in der zona glomerulosa bleibt ungefärbtes zurück, welches in seiner Menge dem entspricht, was bei Eisenreaktion blau wurde. Auch ein Giemsa-Präparat ist angefertigt worden, doch hat es nichts abnormes zutage gefördert.

An den Nebennieren findet sich mithin Kapselverdickung, Wucherung des Bindegewebes, Hämosiderin in der äußeren Rindenschicht und im Mark, Lipofuscin in allen Schichten der Rinde, Rindenatrophie und Aplasie oder hochgradige Atrophie

des Markes. Wie dieser Befund zu werten ist, davon soll später die Rede sein.

Magen und Darm: Im Fundusteil des Magens ist die Schleimhaut stellenweise mit roten Blutkörperchen durchsetzt. Dort sind auch die Drüsenzellen mit feinkörnigem, Eisenreaktion gebendem Pigment beladen. An Stellen ohne Blutdurchtränkung ist auch das Pigment seltener. Die pigmentierten Zellen sind alle besonders groß und liegen sowohl einzeln zwischen den anderen am Drüsenschlauch als auch Gruppenweise um das gemeinsame Lumen vereinigt. Im Pylorusteil des Magens findet sich in der Mukosa kein Pigment.

Reichlicher noch, als in der Schleimhaut, liegt in der glatten Muskulatur ein feinkörniges, gelbbraunes Pigment in langgestreckter Spindel zu beiden Enden des Zellkerns. Die Bilder sind die gleichen wie die in anderen Arbeiten beschriebenen. (Hintze, Rößle, Hueck.) Die gleiche Pigmentierung der Muskulatur wird auch im Dünndarm gefunden, nur ist sie hier viel spärlicher als im Magen. Der Dickdarm endlich erwies sich als pigmentfrei. Mit den Proben von Hueck ließ sich zeigen, daß in der Mukosa des Magens Hämosiderin, in den glatten Muskelzellen dagegen Hämofuscin abgelagert war.

Herzmuskel: Im Herzmuskel findet man kleine Schwielen mit atrophischen, zum Teil in Zerfall begriffenen Muskelfasern. Auch Regenerationsbilder sieht man dort. Das Schwielengewebe zeigt keine nennenswerte zellige Infiltration. Im übrigen ist die Herzmuskulatur wenig verändert. Ihre Querstreifung ist deutlich. In ihren Fasern lagert an den Kernpolen reichliches braunes Pigment. Das Pigment gibt aber zum größten Teil Eisenreaktion und nur zum kleineren Fettfärbung.

Schilddrüse: Auch in der Schilddrüse findet sich bräunliches Pigment mit positiver Eisenreaktion in Epithelzellen und Zwischenbindegewebe. Sonst ist das Organ nicht verändert.

Epithelkörperchen: Sie sind gleich den bisher beschriebenen Organen pigmentiert; und zwar liegt das reichliche, feinkörnige, gelb-bräunliche Pigment im Bereich der Zellstränge intrazellulär

und außerdem auch noch extrazellulär im zarten bindegewebigen Retikulum. In dem Organ überwiegen die kleinen Hauptzellen ohne ausgesprochenen Protoplasmaleib, gegenüber den Zellen mit deutlichem Protoplasmaleib. Das Pigment liegt in den großen, protoplasmareichen Zellen.

Hoden: Die Hodenkanälchen sind atrophisch. Ihr Epithel ist vielfach zusammengeballt. Spermatogenese ist nicht nachweisbar. Die Tunika propria der Kanälchen ist vielfach hyalin verdickt und stellenweise stark verbreitert; das Zwischengewebe ist im ganzen aufgelockert. In den Zwischenzellen liegt reichliches, braunes Pigment.

Gehirn: bietet keine Besonderheiten.

Hypophyse: Anatomisch ist das Organ nicht verändert. Vielleicht könnte man erwähnen, daß die Zahl der eosinophilen Zellen gering ist und, daß das Parenchym vornehmlich aus Hauptzellen besteht. Im übrigen ist auch hier wieder reichliches, feinkörniges grünlich-braunes Pigment abgelagert und zwar sowohl intrazellulär in den Hauptzellen als auch extrazellulär im Bindegewebe. Der gliöse Teil des Organs ist ganz pigmentfrei und bietet nichts besonderes.

Das Pigment ist teils eisenhaltig und teils eisenfrei. Nach der Tabelle von Hueck handelt es sich um Hämosiderin und Hämofuscin. Beide Pigmente liegen nebeneinander in ein und derselben Zelle.

Pigment in der Hypophyse ohne sonstige Veränderung des Organes ist auch sonst bei Bronzediabetes gefunden worden. Hintze sowohl wie Hueck zählen beide die Hypophyse unter den Fundstätten für Pigment mit auf. Nach Hueck soll sie wesentlich fetthaltiges Abnutzungspigment enthalten, und das ist bei unserem Fall ebenso.

Knochenmark: zeigt keine nennenswerte Pigmentierung. Es ist atrophisches Fettmark und zeigt keine Regenerationserscheinungen.

Mundschleimhaut: Untersucht wurde eine Stelle die makroskopisch als brauner Fleck aufgefallen war.

Im Papillarkörper liegt in einigen der Bindegewebszellen bräunliches, feinkörniges Pigment. Die Verbreitung dieses Pigmentes ist nicht besonders groß, doch wird es in allen Schnitten und bei allen

Färbungen an der gleichen Stelle immer wieder gefunden. Das gleiche Pigment findet sich an derselben Stelle und etwas darüber hinaus auch im stratum Malpighi des Epithels. Sonst ist die Schleimhaut sowohl im Epithel als auch in der Kutis pigmentfrei. Bei Anstellung der Proben nach Hueck bleibt das Pigment unverändert; nur auf Zusatz von dreiprozentigem Wasserstoffsuperoxyd verschwindet es. Daraus kann bereits auf seine Natur geschlossen werden. Eisenreaktion gibt es nicht. Um den sicheren Nachweis zu erbringen, daß es sich um Melanin handelt, ist die Versilberung angewandt worden, und zwar nach Bauer. (Die Methode stammt von Courmont und André und ist von Bauer zum Nachweis von Harnsäure in den Nebennieren angewandt worden. Harnsäure soll nach Bauer die Vorstufe des Melanins in der Haut sein. Abgesehen davon ist die Methode nach Angabe von Courmont und André spezifisch für Purinbasen, und Meirowski hat nachgewiesen, daß das Melanin ein Oxydationsprodukt eines „Propigments", wie er annimmt des Tyrosins, ist. Also erscheint es gerechtfertigt, diese Methode zum Nachweis des Melanins zu verwenden.) Dabei färbt sich alles Pigment, sowohl das im Papillarkörper, als auch das im stratum Malpighi schwarz und erscheint als feine scharfgerandete Körnchen. Im Papillarkörper liegen sie in Bindegewebszellen dicht zusammengedrängt und im stratum Malpighi sammeln sie sich am basalen Zellrande und folgen etwas dem Zellsaum. Es findet sich also in der Schleimhaut ausschließlich Melanin, kein haematogenes Pigment.

Haut: Gegenüber der Norm ist das Pigment im stratum Malpighi vermehrt. Es sieht bräunlich aus und hat die Gestalt feiner Körner. Dasselbe Pigment liegt auch um die Haarbälge in den Zellen der äußeren Wurzelscheide, die der Fortsetzung des stratum germinativum entsprechen. Die Hautdrüsen, sowie die Lederhaut sind nicht pigmentiert. Auch das Hautpigment gibt keine Eisenreaktion und verhält sich in jeder Beziehung genau wie das in der Mundschleimhaut. Insonderheit wird es durch Wasserstoffsuperoxyd gebleicht und mit der Silbermethode schwarz gefärbt. Es handelt sich also auch hier um Melanin, welches lediglich vermehrt

ist, sonst aber an einer Stelle liegt, die auch normaler Weise mit Pigment beladen zu sein pflegt. Hämosiderin oder Gallenfarbstoff ist nirgends nachzuweisen.

Drei Besonderheiten sind es, die unseren Fall von den sonst beschriebenen Bronzediabetesfällen unterscheiden. Das sind:

1. die Geringfügigkeit der sichtbaren Veränderungen an den Langerhans'schen Inseln im Pankreas bei hochgradigem Diabetes.

2. die Markaplasie und Rindenatrophie mit Pigmentierung und Bindegewebsvermehrung in den Nebennieren bei gleichzeitiger Vermehrung des Hauptpigmentes und Befund von Pigmentflecken in der Mundschleimhaut.

und 3. das Fehlen von Hämosiderin im Corium der Haut und die Anwesenheit von Melanin im Papillarkörper der Mundschleimhaut.

Man kann sich mit Rößle und anderen den Entwicklungsgang des Leidens etwa folgendermaßen vorstellen: Aus bisher unerklärter Ursache (Rößle fand Sepsis) wahrscheinlich infektiöser oder toxischer Natur kommt es zu Schädigung der Kapillarendothelien, Kapillarwände, der Parenchymzellen drüsiger Organe, sowie der roten Blutkörperchen. Diese Schädigung führt zu erhöhtem Zerfall roter Blutzellen in der Blutbahn. Zugleich gewinnen durch dieselbe Noxe die Parenchymzellen phagozytäre Eigenschaft. Die Zellen fast aller drüsigen Organe beladen sich mit Blutpigment (meist Hämosiderin, doch auch Hämofuscin). Dort wo es bei diesem Vorgang zu Pigmentüberfütterung kommt, gehen die pigmenthaltigen Zellen zugrunde. Narbenbildung folgt dem Untergang, und es bildet sich allmählich ein Zustand heraus, welcher als pigmentierte Cirrhose bei der Sektion imponiert. Aber nicht allein der Zell-

untergang ruft die Cirrhose ins Leben, sondern auch noch von anderer Stelle wird sie eingeleitet und führt dann ihrerseits wieder zu Zelluntergang im Parenchym. Die geschädigten Kapillaren nämlich fangen ihrerseits zu wuchern an und führen zu Proliferation von Bindegewebe, welches dann seinerseits zerstörend in den Bau des drüsigen Organes eingreift. So wirken zwei Ursachen zusammen- Untergang von Parenchym zieht Bindegewebswucherungen nach sich und autonome Bindegewebswucherung ihrerseits bewirkt wieder Untergang von Parenchym- und das Pigment bleibt größtenteils da liegen, wo die Parenchymzellen umgekommen sind. Nur ein Teil kann auf dem Lymphwege fortgeschafft werden. So kommt es zu dem Zustande den v. Recklinghausen allgemeine Hämochromatose genannt hat, d. h.: Beladensein aller oder fast aller Organe mit aus den Bestandteilen der roten Blutkörperchen gebildetem Pigment.

Man hat dabei zu unterscheiden nach Hueck

1. zwei aus dem Hämoglobin stammende Pigmente, Hämosiderin und Hämatoidin,

2. ein aus den Lipoidsubstanzen der roten Blutkörperchen herzuleitendes Pigment, Lipofuscin, auch Hämofuscin genannt (Hueck schlägt den Namen fetthaltiges Abnutzungspigment vor; der Name stammt von Lubarsch.).

3. autochtones Pigment, dessen Muttersubstanz noch nicht sicher erkannt ist und von den einen im Adrenalin, von Bauer in Harnsäure gesucht wird. Es ist dies das Melanin.

Entwickelt sich in der geschilderten Art eine allgemeine Hämochromatose, so pflegt die Pigmentablagerung am stärksten in Milz, Leber und Pankreas zu sein. In der Leber kommt es dabei fast immer zur Pigmentcirrhose. Der gleiche Vorgang entwickelt sich aber auch oft im Pankreas. Sobald nun die Pankreasschädigung groß genug wird, macht

sie sich durch Störung des Zuckerhaushaltes im Körper bemerkbar, und der Hämochromatose-Diabetes ist da. In den meisten dieser Fälle ist auch die Hautfarbe verändert; und das hat dazu geführt, daß man das Krankheitsbild „Bronzediabetes" genannt hat.

Bei der mikroskopischen Untersuchung solcher Fälle findet man in der Regel Pigment in der Milz, welches zumeist Eisenreaktion gibt, zum Teil aber auch eisenfrei zu sein scheint. Die meisten Autoren haben sich mit dieser Feststellung begnügt und das scheinbar eisenfreie Pigment für Haemofuscin angesprochen. Demgegenüber hat Hueck gezeigt, daß es deshalb Haemofuscin, also fetthaltiges Pigment noch nicht zu sein braucht, nur weil es die Eisenreaktion nicht gibt. Es kann sich trotzdem recht wohl um Haemosiderin handeln; gibt doch sogar Eisen, wenn es in kolloidaler Lösung in das Gewebe des Kaninchenohres gebracht wird, keine Eisenreaktion! Hueck fordert deshalb, daß man von Haemofuscin erst sprechen soll, wenn das Pigment Fettfärbung gibt. Und dieser Forderung haben wir uns in unserem Falle angeschlossen. Dabei fand sich, daß in der Tat in der Milz nur Haemosiderin abgelagert war, welches allerdings z. T. die Eisenreaktion nicht gab.

Nächst der Milzpigmentierung wird auch konstant hochgradige hypertrophische Lebercirrhose und enorme Pigmentüberladung der Leber gefunden. Das Pigment liegt dabei sowohl massenhaft im Bindegewebe, als auch sehr reichlich, nur meist feinkörniger, in den Parenchymzellen der in ihrer Struktur schwer veränderten Leber. Auch hier handelt es sich um Haemosiderin, welches auf Eisenreagenzien z. T. sich grün bis blau färbt, z. T. auch ungefärbt bleibt. Auf nähere Einzelheiten kann hier verzichtet werden. Sie sind besonders anschaulich von Anschütz, Rößle und anderen beschrieben worden und weichen auch in unserem Falle von dem üblichen Bilde nicht ab.

Anders wird dies beim Pankreas. Durchaus nicht immer beteiligt sich dies Organ so lebhaft an der allgemeinen Haemochromatose, daß es dadurch geschädigt wird. In den Fällen aber, wo es zum Diabetes bei sonst bestehender allgemeiner Haemochromatose gekommen ist, hat man das Pankreas in gleicher Weise wie die Leber schwer cirrhotisch verändert gefunden. Auch hier handelt es sich um den gleichen Vorgang wie in der Leber: enorme Pigmentierung-Zelluntergang-Bindegewebswucherung. Dabei liegt dann das Pigment (auch hier Haemosiderin) sowohl im Bindegewebe als auch in den Drüsenzellen. Was aber besonders hervorgehoben zu werden verdient, ist der Umstand, daß die meisten Autoren schwere Beeinträchtigung auch der Langerhans'schen Inseln beim Bronzediabetes gefunden haben. Davon können wir in unserm Falle nicht reden, und damit kommen wir zur ersten der oben erwähnten drei Besonderheiten unseres Falles, zur Frage: ist der Diabetes in unserem Falle ein Pankreas-Diabetes?

Biedl gibt in seinem Buch über innere Sekretion im Kapitel über das Pankreas ein Sammelreferat über alle Arbeiten, die sich mit der Funktion dieses Organs befassen. Danach kommt dem Pankreas zweifache Bedeutung für den Organismus zu. Einmal wirkt es durch sein Sekret bei der Verdauung mit, und zweitens hat es durch Bildung eines Hormones Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel des Körpers; und zwar genügt es, wenn dem Organismus ein Drittel bis ein Fünftel des ganzen Pankreas verbleiben. Schon diese geringe Menge vermag den normalen Ablauf des Kohlehydratstoffwechsels aufrecht zu erhalten und den Ausbruch eines Diabetes zu verhindern. Biedl sagt darüber wörtlich: „Mit Hilfe seiner Hormone nimmt das Pankreas im Kohlehydratstoffwechsel eine dominierende Stellung ein und in Verbindung mit teils gleichsinnig, teils atagonistisch wirkenden anderen endokrinen Organen garantiert es den normalen Ablauf der Vorgänge

im Kohlehydratstoffwechsel. Der Einfluß der Pankreashormone erstreckt sich sowohl auf die Glykogenbildung, den Glykogenzerfall und die damit einhergehende Zuckerbildung, als auch auf den normalen Zuckerverbrauch in den Geweben, vielleicht auch auf die Zuckerdichtigkeit der Nieren." Er kommt dann zu der viel umstrittenen Frage, welchem Gewebsteil des Pankreas die hormonbildende, also innersekretorische Tätigkeit zugesprochen werden müßte und schreibt darüber: „Zunächst nahm man an, daß alle Drüsenzellen des Pankreas sowohl äußere wie innere Sekretion ausübten. 1869 entdeckte Langerhans die nach ihm benannten Inseln, denen nach ihrem anatomischen Bau sekretorische Tätigkeit zugesprochen werden muß. Die Inseln sind zumeist rundliche Gebilde von der Größe eines Nierenglomerulus und bestehen aus polygonalen, undeutlich begrenzten Zellen mit kleinen, runden, häufig stark vergrößerten Kernen und relativ kleinen und spärlichen Granulis. Sie weisen auffallend reiche Versorgung mit kapillären Blutgefäßen auf, die mit den Zellen in innigsten Beziehungen stehen und sind von einer zarten Bindegewebskapsel umhüllt. Die Zahl der Inseln schwankt zwischen drei und zehn in einem Gesichtsfeld von 2—3 mm Durchmesser. Sie ist auch in den einzelnen Abschnitten des Organes eine differente. Nach Heiberg entfallen im Durchschnitt auf z. B. 63 Inseln im duodenalen Abschnitte im lienalen 148, im mittleren 109 Inseln. Das Massenverhältnis der Inseln zum Parenchym wird auf 1—3,22 zu 100 geschätzt. Die für die Klarstellung der Funktion wichtige Frage, ob in den Inseln Lumina vorkommen, die mit den Ausführungsgängen des Pankreas in Verbindung stehen, ist noch nicht definitiv entschieden. Durch die genauere Erforschung der Genese konnte aber festgestellt werden, daß die Zellen der Inseln epithelialen Ursprungs sind."

Es folgt nun eine Gegenüberstellung der verschiedenen Versuche und Meinungen, welche darauf ausgehen, zu beweisen, daß die Inseln in Pankreasgewebe übergehen und andererseits, daß das Parenchym in Inseln übergeht; daß also die Pankreaszellen abwechselnd äußerlich (als Parenchymzellen) und innerlich (als Inselzellen) tätig sind. Die endgültige Klärung dieser Streitfrage steht noch aus; doch

gilt vorläufig die Ansicht, daß Parenchymzellen und Inselzellen verschiedenartige, selbständige Gebilde seien, zumal bei Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas wohl die Acini atrophieren, die Inseln dagegen relativ gut erhalten bleiben.

In dem Absatz über Diabetes mellitus des Menschen schreibt Biedl weiter: „Die Analogie des genuinen menschlichen Diabetes mit dem experimentellen Pankreas-Diabetes ist in symptomatologischer Richtung eine so weitgehende, daß es durchaus begreiflich erscheint, wenn wir vielfach der Meinung begegnen, daß die diabetische Stoffwechselstörung des Menschen gleichfalls pankreatogenen Ursprungs und der Ausdruck der verminderten oder fehlenden innersekretorischen Tätigkeit des Pankreas sei. — Wesentliche Stützen erhielt die Theorie in letzter Zeit durch die Arbeiten von Heiberg und Weichselbaum. Heiberg untersuchte 35 Bauchspeicheldrüsen von Diabetikern und fand stets krankhafte Veränderungen. In 26 Fällen Sklerose des interacinösen Bindegewebes. In jenen Fällen, wo an den Inseln deutliche Veränderungen vermißt wurden, konnte durch die exakte quantitative Bestimmung stets eine beträchtliche Verminderung der Anzahl der Inseln nachgewiesen werden, so zwar, daß die Zahl der Inseln des normalen Menschen zu der des Diabetikers sich im Durchschnitt wie 130:30 verhielt. Weichselbaum untersuchte 183 Diabetesfälle und fand konstant pathologische Veränderungen der Langerhans'schen Inseln, häufig auch noch außerdem solche des übrigen Drüsenparenchyms. In 53 Prozent der Fälle fand er hydropische Degeneration mit konsekutiver Inselatrophie; in 28 Prozent hyaline Degeneration der Kapillaren der Inseln. — — Lubarsch bekennt sich auf Grund seiner Untersuchungen von 50 Diabetikerbauchspeicheldrüsen zur Inseltheorie in der Formulierung, daß nur diejenigen Pankreasveränderungen zu Diabetes führen, welche zu schwerer Schädigung der Inseln Anlaß geben und Hypertrophie und Neubildung von Inseln verhindern."

Abschließend bringt Biedl seine eigene Meinung so zum Ausdruck: „Ein Rückblick auf die pathologisch-anatomischen Untersuchungen des letzten Dezenniums ergibt, daß trotz zahlreicher, zum

Teil schwer überbrückbarer Widersprüche die pathogenetische Bedeutung der Langerhans'schen Inseln für den menschlichen Diabetes fast allgemein anerkannt wird. Auch die Erfahrungen der menschlichen Pathologie weisen darauf hin, daß diese Gewebsformation, sei es allein, sei es in Gemeinschaft mit den Drüsenacinis, die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas besorgt."

Minkowski schreibt im Mering'schen Lehrbuch einen kurzen Aufsatz über Diabetes und bespricht dabei auch die Frage, was bei Zuckerharnruhr am häufigsten für pathologisch-anatomische Veränderungen gefunden würden. Danach wären einfache Atrophie des Pankreas und chronische indurative Pankreatitis die häufigsten Befunde beim Diabetes mellitus.

Schmaus und Herxheimer bekennen sich in ihrem Lehrbuch der pathologischen Anatomie zu der Ansicht, daß die Langerhans'schen Inseln vielleicht vorzugsweise, aber wohl sicherlich nicht allein mit der inneren Sekretion in Verbindung stünden, vielmehr sei offenbar das ganze Pankreasparenchym beteiligt. Sie hängen der Theorie an, welche Uebergang von Parenchymzellgruppen in Inseln annimmt.

Orth streift in seiner Diagnostik ebenfalls den Zusammenhang zwischen Pankreaserkrankung und Diabetes und schreibt, daß häufig Pankreascirrhose bei Diabetes gefunden worden wäre.

So eifrig die Forschung sich darum bemüht hat, ein möglichst eindeutiges Bild von den innersekretorischen Vorgängen zu gewinnen, so vermag dennoch bis heute niemand mit Sicherheit zu sagen, welcher Art diese Vorgänge sind und von welchen Zellen sie besorgt werden. Unser Fall liefert neues Material zu dem oben angeführten Streit der Meinungen um die Inseltheorie. Ein schwerer Diabetes war vorhanden, schwere cirrhotische Veränderung des Pankreas ist auch vorhanden — aber die Inseln sind so gut wie gar nicht an dem Prozeß beteiligt. Außerdem kann man auch ganz ruhig behaupten, daß von dem Pankreas mehr

als ein Fünftel, ja auch mehr als ein Drittel erhalten geblieben ist — und so viel soll ja genügen, um einen Diabetes hintanzuhalten! Fast will es scheinen, als ließe sich in unserem Falle die Glykosurie durch die Erkrankung des Pankreas allein nicht erklären. Zugegeben muß werden, daß die Frage über die Ursache des Versagens des Organismus im Kohlehydratstoffwechsel noch zu wenig geklärt ist, um eine definitive Antwort auch für unsern Fall zu geben. Es bleibt die Möglichkeit bestehen, daß trotz der geringen Mitbeteiligung der Langerhans'schen Inseln doch ein Pankreasdiabetes vorgelegen haben möchte; denn die Veränderung der Bauchspeicheldrüse ist eine recht erhebliche. Hingewiesen werden muß aber auch auf die Möglichkeit, daß die miterkrankte Nebenniere von Einfluß auf den Ausbruch des Diabetes gewesen sein möchte; sagt doch Biedl in seinem Kapitel über die Nebennieren, daß: „alle den Kohlehydratstoffwechsel nebennierenloser Tiere betreffenden Beobachtungen darauf hindeuten, daß die innere Sekretion der Nebenniere sowohl für die Mobilisierung des Blutzuckers, als auch für die Neubildung des Glykogens im Tierkörper von Bedeutung sei". Für unsern Fall erscheint mir deshalb die Annahme durchaus berechtigt, daß der gleichzeitige Ausfall zweier gleichsinnig wirkender Funktionen verschiedener Organe, nämlich des Pankreas sowohl wie der Nebenniere, den Ausbruch der Glykosurie hervorgerufen habe.

Das Miterkranktsein der Nebenniere ist dasjenige, was uns nun des weiteren noch beschäftigen muß, weil es erstens sonst in der Literatur bei Bronzediabetes nur selten erwähnt, vielleicht nur nicht beachtet worden ist, und weil zweitens die Nebenniere ja auch zur Pigmentbildung in der Haut engste Beziehungen haben soll. Was bieten in

unserem Falle die Nebennieren besonderes? Viererlei Aenderungen fallen da ins Auge, nämlich:

1. die Vermehrung des Bindegewebes,
2. das Fehlen des Markes,
3. die Anwesenheit von Hämosiderin,
4. die Art der Lipoidverteilung über die Rinde.

Zu 1. ist nur anzuführen, daß nach Landau das Vorkommen sklerosierender Prozesse in der Nebenniere etwas an sich nicht häufiges ist. Der Vorgang betreffe dann entweder die ganze Rinde gleichmäßig, oder vor allem die zona retikularis. Bindegewebsvermehrung in den Nebennieren bei Bronzediabetes wird von keinem der Autoren angeführt.

Zu 2. muß bemerkt werden, daß auch mangelhafte Ausbildung des Markes ein Befund ist, welcher bei Bronzediabetes sonst nicht erwähnt ist. Von seiner Bedeutung wird später gehandelt werden müssen, wenn von der Funktion der Niebenniere die Rede sein wird.

Zu 3. möge angeführt werden, daß Hämosiderin sowohl bei allgemeiner Hämochromatose wie auch bei Bronzediabetes in den Nebennieren gefunden worden ist. Rößle z. B. betont ausdrücklich, daß bei Bronzediabetes gewöhnlich auch in den Nebennieren allgemeine Hämochromatose (also Eisenpigment) gefunden würde. Und Anschütz fand in seinem Falle sonst keine Gewebsveränderungen der Nebennieren, wohl aber eisenhaltiges Pigment in der zona glomerulosa. Dies sind nur zwei Beispiele; sie ließen sich aber leicht vermehren.

Anwesenheit von Eisenpigment beweist zunächst nur, daß auch die Nebennieren sich an der allgemeinen Siderose beteiligt haben, was vielleicht mit ihrer normalen Funktion in Zusammenhang steht. Die Masse des Pigments ist aber nicht so bedeutend, daß daraus mit zwingender Notwendigkeit auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Hämo-

siderinbeladung der Zellen und den übrigen Veränderungen des Organs geschlossen werden müßte. Die Hämosiderose kann ebensogut ein selbständiger Vorgang neben den anderen Veränderungen sein.

Punkt 4. endlich, die Art der Lipoidverteilung, führt uns dahin, einiges Orientierende über die Funktion der Nebenniere zu sagen und sodann die Bedeutung aller vier Befunde im Zusammenhang auch mit der Hautfärbung noch einmal kurz zu besprechen. Landau beschäftigt sich in seiner Monographie über die Nebennierenrinde so eingehend auch mit der Lipoidverteilung in der Rinde, daß seine Beobachtungen als maßgebend angesehen werden können und hier nicht übergangen werden dürfen. Da schreibt er, daß Lipoide sich normalerweise in der zona fasciculata vorwiegend fänden. Der Befund von Fett in der Reticularis deute bereits auf ansehnliche pathologische Fettvermehrung, und erst ganz zuletzt belüde sich auch die Glomerulosa mit Fett, hielte es dafür aber auch am längsten fest. Ein Befund wie der in unseren Nebennieren, nämlich Fettmangel in der fasciculata bei Fettreichtum in der Glomerulosa und Reticularis deute auf hochgradige Abmagerung des Organs nach vorangegangener, übermäßiger Verfettung. Fettvermehrung fände sich bei Schrumpfniere, Atherosklerose, Aortensyphilis, bei Kardiopathien, in der Gravidität und im Puerperium, bei Inanition, manchen Tumorfällen, akuter gelber Leberatrophie, zuweilen bei Diabetikern, bei Leukämie und manchen Krankheiten des Nervensystems. Der Lipoidgehalt sei herabgesetzt, bei der überwiegenden Mehrzahl der Phthisiker und anderen Infektionskrankheiten, bei vielen Tumorkranken, bei perniziöser Anaemie und manchen Leukämien und bei manchen Diabetikern. Beim Diabetes kann also der Lipoidgehalt sowohl vermehrt als auch

vermindert sein. In unserem Falle muß er nach den Landauschen Angaben zunächst vermehrt gewesen sein, während die Verminderung erst später mit zunehmender Abmagerung eingetreten ist.

Dietrich konnte die Befunde Landaus im wesentlichen bestätigen. Er untersuchte die Nebennieren frisch gefallener Krieger und fand, daß Nebennieren kräftiger, gesunder Männer im Alter von 20—35 Jahren 5—8 gr schwer sind; ihre Glomerulosa ist schmal, meist nur mit wenig Lipoidtröpfchen in den Zellen. Die Fasciculata enthält in den äußeren Schichten reichlich Lipoid; gegen die inneren Schichten nimmt der Fettgehalt ab, und die Reticularis enthält nur kleinere Tröpfchen.

Um nun verstehen zu können, wie es in den Nebennieren unseres Falles erst zu Fettansammlung und danach zu Fettschwund gekommen sein möchte, mögen noch einige diese Frage betreffende Angaben aus der Literatur angeführt werden.

Lüthje schreibt in Merings Lehrbuch der inneren Medizin über Erkrankungen der Nebenniere folgendes: „Man nimmt heute an, daß die Rinde entgiftende Funktion und das Mark sekretorische besitzt. Und zwar stehen die entgiftende Tätigkeit der Rinde und die sekretorische des Markes in sehr engem Zusammenhang: die Ermüdungstoxine und Stoffwechselprodukte würden nach der Entgiftung in der Rinde in das Mark gelangen und daselbst durch einen weiteren chemischen Prozeß zu wirksamer Substanz umgewandelt werden. Tatsächlich dringen die zuführenden Gefäße in die Rinde von der Oberfläche her ein, während Rindenvenen nicht existieren; alles Rindenblut ergießt sich in die Venenplexus des Markes.“ „Erkrankung des einen Systems zieht das andere in Mitleidenschaft, so daß bei Vernichtung der Rinde die toxischen Produkte nicht entgiftet und die Vorstufe der wirksamen Substanz nicht gebildet werden könne, und daß bei Markmangel zwar die Vorstufe des Adrenalins vorhanden ist, das wirksame Adrenalin

selbst aber nicht gebildet und sezerniert wird. „Forscher wie Langlois und Abelous, Meirowsky und Neuberg nehmen an, daß der Entgiftungsprozeß so vor sich gehe, daß die Nebennierenrinde zunächst aus Tyrosin Para-Oxyphenylaetylamin bereite, welches in der zona retikularis zu Farbstoff oxydiert und im Mark dann zu Adrenalin reduziert würde.

Die Nebennieren unseres Falles, insbesondere das Nebennierenmark, waren hypoplastisch. Darüber scheint uns ein Zweifel nach dem anatomischen Befund nicht möglich. Die hypoplastischen Nebennieren waren demnach zur Zeit des Beginnes der Hämochromatose-Erkrankung bereits an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit angelangt. Durch die Pigmentablagerung und dadurch bedingte Kapselverdickung und cirrhotische Atrophie der Zonula glomerulosa ist es dann zu Funktionsstörungen der Nebenniere gekommen, die sich vor allem in einer Störung der Adrenalin bildenden Tätigkeit der Marksubstanz äußerte und die Melaninbildung in der Haut und der Mundschleimhaut zur Folge hatte, und die höchstwahrscheinlich auch für den Kohlehydratstoffwechsel von Bedeutung gewesen ist. Daß dann schließlich noch Aenderungen des Lipoidstoffwechsels sowohl infolge der Schädigung der Nebennierenrinde selbst wie insbesondere der Leber, des Prankreas und anderer für den Lipoidstoffwechsel wichtiger Organe in gleicher Richtung wirksam geworden sind, erscheint verständlich.

Es ist natürlich klar, daß der anatomische Befund allein nur auf die gröbsten Zusammenhänge hinzuweisen vermag, daß aber im Einzelnen, insbesondere auch was den zeitlichen Ablauf der erwähnten Erscheinungen anbetrifft, noch alle Fragen der Lösung harren. Hier kann neben dem Experiment die Pathologie nur in engstem Zusammenhang mit der klinischen Beobachtung, — wie es neuerdings Rind-

Fleisch mit Recht betont hat — weitere Aufklärung bringen.

Wir wenden uns nunmehr zum Schluß noch zu der Frage der Hautfärbung, als dem in unserem Fall für die Beteiligung der Nebennieren an dem Symptombild des Bronzediabetes wichtigsten und eindeutigsten Befund.

Ueber die Färbung der Haut sagen alle früheren Autoren, daß auch sie eine hämochromatotische gewesen sei. Darüber ist ja eingangs gesprochen worden. Was nun die Art des in der Haut gefundenen Pigmentes anbetrifft, so sind die Beobachtungen der einzelnen Autoren nicht eindeutig. Die einen, wie Simmonds, Anschütz, Preiswerk, fanden eisenhaltiges Pigment; andere wie: Anschütz, (im stratum Malpighi) Hueck, Rindfleisch, fanden eisenfreies.

Rindfleisch hat dann versucht, einen Unterschied in der Art und Lagerung des Hautpigmentes zwischen morbus Addisonii und Bronzediabetes zu konstruieren, indem er sagt, daß bei Addison Melanin, bei Bronzediabetes Hämosiderin und Hämofuscin abgelagert würden. Und zwar läge das Pigment bei Addison im stratum Malpighi und bei Bronzediabetes sei das Cutisgewebe stark beteiligt. Leider liegt die Sache nicht so einfach, sondern, wie Schmaus und Herxheimer ausdrücklich betonen, und sogar in einer Abbildung wiedergeben, liegt das Pigment bei Addison namentlich in den tieferen Schichten des Rete Malpighi und im Papillarkörper. Und der Papillarkörper gehört schon zur Cutis. Auch um die Schweißdrüsen ist auf der Abbildung unzweifelhaftes Pigment zu sehen.

Auch unser Fall läßt sich in die Auffassung Rindfleischs nicht einreihen. Will man die Hautpigmentierung als hämochromatotische ansehen, so ist hier Melanin gebildet worden, statt Hämosiderin und Hämofuscin. Und

will man einen Addisonähnlichen Vorgang dafür als Ursache setzen, dann lagert das Melanin zwar zumeist im Rete Malpighi, aber mit Sicherheit — wenigstens in der Schleimhaut — auch im Papillarkörper.

In Uebereinstimmung mit dem, was bei morbus Addisonii gefunden worden ist, und in Einklang mit der Auffassung von Autoren wie Orth, Schmaus-Herxheimer, Meirowski, Königstein und Bauer über Pigmentbildung beim Addison kann für unsern Fall nur der Schluß gezogen werden, daß auch hier der Funktionsausfall der Nebenniere mit der übermäßigen Bildung und Ablagerung von Melanin in der Haut in ursächlichem Zusammenhange steht. Ob ein Gleiches nicht auch für andere Bronzediabetesfälle zu gelten hat, vermag ich nicht zu entscheiden; doch möchte ich darauf hinweisen, daß Autoren wie Anschütz und Rindfleisch sich damit begnügt haben, festzustellen, daß das Hautpigment keine Eisenreaktion gab, und es dann für Hämofuscin gehalten haben, ganz wie an anderer Stelle auch andere Forscher verfahren sind. Ob es sich nicht auch bei ihren Fällen um Melanin gehandelt hat und nicht um Hämofuscin ist jedenfalls eine offene Frage.

Zusammenfassung.

1. Die Frage nach der Herkunft der Glykosurie bei Bronzediabetes kann bis heute noch nicht eindeutig beantwortet werden. Für gewöhnlich wird die Pankreaserkrankung als Ursache angesehen werden. In unserem Falle ist wahrscheinlich nicht das Pankreas allein am Ausbruch der Zuckerharnruhr schuld, sondern die Nebennieren sind dabei mitbeteiligt.

2. Die Untersuchung der abgelagerten Pigmente auf ihre Natur und Herkunft ist von den Forschern vor Hueck und auch in der neusten Arbeit von Rindfleisch nicht zuende geführt worden. Die Autoren haben sich damit begnügt, festzustellen, ob ein Pigment Eisenreaktion gab oder nicht und haben das scheinbar eisenfreie für Hämofuscin angesprochen.

Dadurch ist für manche Fälle die Frage offen geblieben, ob das in der Haut abgelagerte Pigment hämatogenen Ursprungs war oder ob es sich dabei um Melanin gehandelt hat; es ist eben nur festgestellt worden, daß es die Eisenreaktion nicht gab.

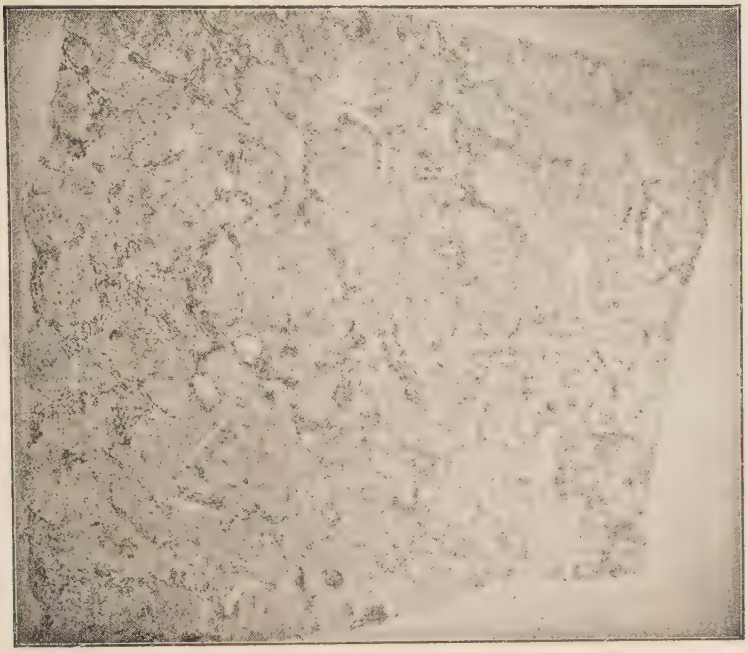
3. Der Versuch Rindfleischs, zwischen morbus Addisonii und Bronzediabetes einen Unterschied in der Art und Lagerung des Hautpigmentes ausfindig zu machen, wird durch unsere Beobachtungen nicht gestützt. Vielmehr legen unsere Befunde den Gedanken nahe, daß die Aenderung der Hautfarbe bei Bronzediabetes ein dem morbus Addisonii ähnlicher Vorgang sein und von einer Miterkrankung der Nebennieren ausgehen kann.

4. Deshalb erscheint es wünschenswert, in künftigen Fällen von Bronzediabetes neben der Erkrankung der Leber und des Pankreas auch den Nebennieren von vornherein erhöhte Aufmerksamkeit zu widmen.

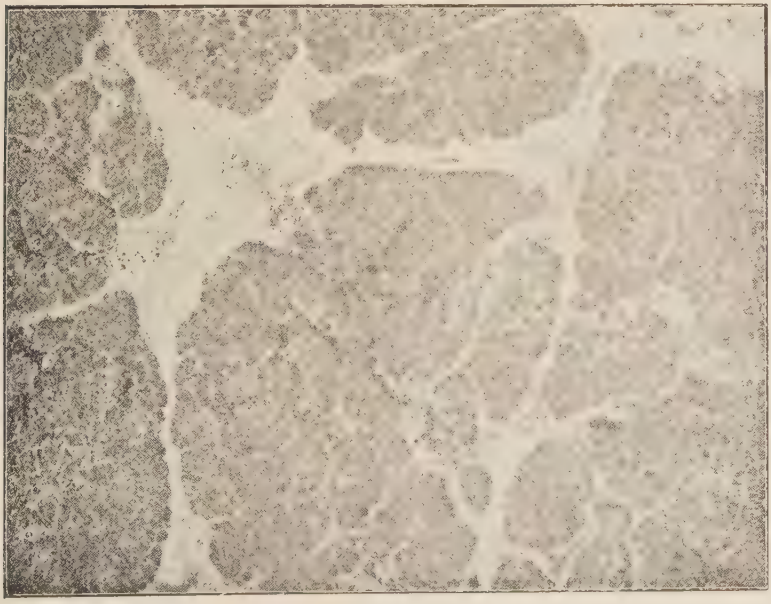
Tabelle der Pigmente nach Hueck.

		Hämoglobinogene Pigmente			Autochtone Pigmente	
		Malariapigment	Hämatoidin	Hämosiderin	Fetthaltiges Abnutzungspigment	Melanin
	Morpholog. Verhalten	Körner von braunschwärzlicher Farbe	Kristalle od. Körner von rötlicher od. braungelber Farbe	Schollen, Tropfen od. Körner von goldgelber bis bräunlicher Farbe	Tropfen oder Körner von gelblich bräunlicher Farbe	Kristallähnl. kleinste Nadeln od. Körner von bräunlicher Farbe
mikrochemisches Verhalten	a) gegen Säuren	in warmen alkohol. Säuren löslich	von kon. Schwefel- u. Salpetersäure in Form der Gmelinschen Reaktion zersetzt	löslich	unlöslich	unlöslich
	b) gegen Alkalien	löslich	gelockert u. zerkleinert	unlöslich	unlöslich nur zuweilen gelockert	unlöslich
	c) gegen Fettlösungsmittel	unlöslich	schwer löslich	unlöslich	teilweise löslich	unlöslich
	d) gegen Bleichungsmittel	gebleicht	unverändert	unverändert	gebleicht	gebleicht
	e) gegen Eisenreagentien	—	—	+	—	—

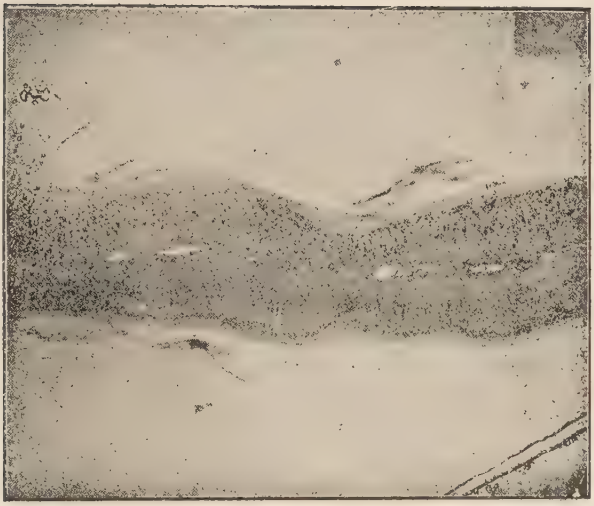
		Hämoglobinogene Pigmente			Autochtone Pigmente	
		Malariapigment	Hämatoidin	Hämosiderin	Fetthaltiges Abnutzungspigment	Melanin
färberisches Verhalten	f) gegen basische Farbstoffe (Nilblau, Neutralrot)	—	—	—	+	—
	g) gegen Fettfarbstoffe (Sudan 3 u. Scharlach R. u. nach Ciaccios Methode	—	—	—	teilweise +	—
	h) nach d. Method. Fischler, Smith-Dietrich, Weigert (Markscheidenfärbung)	—	—	+	teilweise +	—
	i) gegen Osmium	—	—	—	teilweise +	bei sekundärer Osmierung +
	k) gegen Silbernitrat	—	—	—	—	+



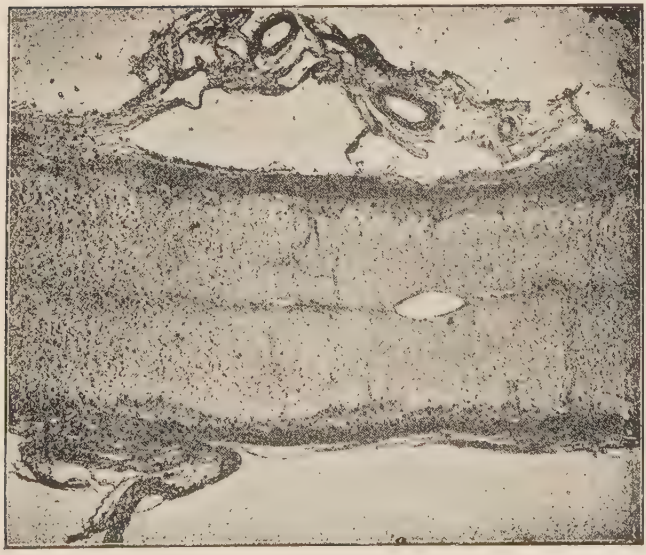
Leber; Uebersichtsbild
(Giemsafärbung)



Pankreas; starke Vergrößerung
(Hämalaun-Eosin)



Nebenniere; schwache Vergrößerung
(Sudanfärbung)



Nebenniere; starke Vergrößerung
(van Gieson-Färbung)

Literatur

Acard. (Zitiert nach Anschütz.)

Anschütz. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 62, 1899.

Bauer. „Funktion d. Nebenniere, Pigmentbildg. u. morb. Addisonii". Virchows Archiv f. pathol. Anatomie Bd. 225 Hft. 1. 1918.

Biedl. Innere Sekretion. 3. Auflage 1916.

Brault u. Galliard. „Sur un cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré". Arch. génér. de méd. Bd. 161 1888.

Buß. „Diabetes mellitus mit Lebercirrhose, Pankreasatrophie und allgem. Hämochromatose". Inaugural-Dissertation Göttingen 1894.

Courmont u. André. (Zitiert nach Bauer.)

Dietrich. „Die Nebenniere bei d. Wundinfektionskrankheiten". Centralbl. f. allg. Pathol. Bd. 29 Nr. 6 1918.

Dutournier. „Contribution à l'étude du diabète bronzé". Thèse de Paris 1895.

Gonzales. (Zitiert nach Anschütz.)

Gruber u. Futaki. „Seroaktivität u. Phagozytose". Münch. Med. Wochschr. 53. Jahrg. Nr. 6. 1906.

Hanot u. Chauffard. „Diabète bronzé". Rev. d. méd. 1882.

Heiberg. (Zitiert nach Biedl.)

Hesse u. Zurhelle. Zeitschr. f. klin. Med. 57, 1905.

Hindelang. (Zitiert nach Anschütz.)

Hintze. „Ueber Hämochromatose". Virch. Arch. Bd. 139. S. 459. 1895.

Hueck. „Pigmentstudien". Zieglers Beitr. z. path. Anat. Bd. 54 Hft. 1. 1912.

Janselme. (Zitiert nach Anschütz.)

Königstein. „Ueber postmortale Pigmentbildung". Münch. Med. Wochschr. 1909 Nr. 45.

Kretz. „Ueber Lebercirrhose". Wien. Klin. Wochschr. Nr. 2 1900.

Kretz. Hämosiderin". Beitr. z. klin. Med. u. Chir. 1915 S. 1896.

Landau. „Die Nebennierenrinde, eine morpholog.-phyisiolog. Studie". 1915. Verlag Fischer, Jena.

Langlois u. Abelous. (Zitiert nach Anschütz.)

Lepehne. „Milz und Leber". Ziegler, Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 64, Heft 1 1917.

Letulle. Bult. de la soc. méd. Paris 11 février 1897.

Lüthje. v. Merings Lehrbuch d. innern Mediz. 7. Auflage 1911. S. 1095.

Marie. (Zitiert nach Anschütz.)

Meirowski. „Ueber den Zusammenhang zw. Hautorgan und Nebenniere". Münch. Med. Wochenschr. 1911. N. 19 S. 1005.

Meirowski. „Fermentbildg. d. Haut". Zentralbl. f. allg. Pathol. 1909 Bd. 20. S. 301.

Meirowski. „Ueber Pigmentbildg. d. Haut". Frkft. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 2 Heft 4. 1909.

Meirowski. „Ueber experimentelle Farbstoffbildg. in d. Nebenniere". Zentralbl. f. allg. Pathol. 1910. Bd. 21, Nr. 16.

Minkowski. v. Merings Lehrbuch d. inneren Med. 7. Aufl. 1911, Seite 651.

Mossé u. Daunic. (Zitiert nach Anschütz.)

Naunyn u. Jacksch. (Zitiert nach Anschütz.)

Neuberg. (Zitiert nach Bauer.)

Orth. Pathol.-anatom. Diagnostik. 7. Aufl. 1909.

Preiswerk. „Ueber allgem. Hämochromatose". Inaugural-Dissertation, Basel, 1905.

Quincke. Festschr. z. Andenken an A. v. Haller, Bern 1877.

v. Recklinghausen. Naturforscherversammlung. Heidelberg 1889.

Rindfleisch. „Ueber Bronzediabetes mit Hämoglobinurie". Deutsch. Arch. f. innere Med. Bd. 125. 1918.

Rößle. „Die Veränderungen der Blutkapillaren der Leber". Virchows Arch. 188. 1907.
Rößle. „Hämosiderosis". Pathol. Gesellschaft 1906 S. 157.
Rößle. „Bronzediabetes". Ziegl. Beitr. z. path. Anat. Bd. 41, S. 181.
Schmaus-Herxheimer. Grundriß d. pathol. Anat. 10. Aufl. 1912.
Schmidt. (Zitiert nach Anschütz.)
Simmonds. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 12. 1909.
Tillmanns. (Zitiert nach Anschütz.)
Troisier. (Zitiert nach Anschütz.)
Weichselbaum. (Zitiert nach Biedl.
Wille. (Zitiert nach Anschütz.)

Zum Schluß ist es mir noch eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Neißer für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Ueberlassung der klinischen Notizen, sowie Herrn Dr. Meyer für die gütige Beaufsichtigung der mikroskopischen Untersuchungen und Unterstützung bei Anfertigung der Arbeit zu danken. Auch gilt mein Dank Fräulein Dr. Wolf für die Uebermittlung des Sektionsprotokolles und Frl. Wiese für weitgehendste Hilfe bei Anfertigung der mikroskopischen Präparate.

Lebenslauf

Herbert Kurt Gustav Hartwich. — Ich bin geboren am 14. November 1889 in Lebehnke, Kreis Dt. Krone, Westpr., als Sohn des Pfarrers Otto Hartwich und seiner Ehefrau Edith, geb. Seyffert, besuchte das Alte Gymnasium in Bremen und verließ dieses Ostern 1910 mit dem Reifezeugnis. Ich studierte von S. S. 1910 bis S. S. 1914 in Berlin Medizin, als Angehöriger der „Kaiser Wilhelms-Akademie f. d. militärärztl. Bildungswesen". Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Juni 1912. Mit Ausbruch des Krieges rückte ich ins Feld und kehrte von dort im November 1918 zurück. 1916 wurde mir Gelegenheit gegeben, während eines vierteljährig. Kommandos an der Kaiser Wilhelms-Akademie die ärztliche Prüfung abzulegen und die Approbation als Arzt (14. September 1916) zu erlangen. Meine ärztliche Tätigkeit im Heeresdienst ist mir als praktisches Jahr angerechnet worden.

Meiner Lehrer gedenke ich in dankbarer Verehrung.